

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПРЕПАРАТОМ БОРТЕЗОМИБ

Т.И. Поспелова¹, Н.В. Скворцова¹, И.Н. Нечунаева²

¹Государственный медицинский университет; ²Городской гематологический центр, Новосибирск

Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова nata+sk78@mail.ru; post gem@mail.ru

Оценивали эффективность применения бортезомиба в терапии 1–2-й и последующих линий у 51 пациента с множественной миеломой (ММ), наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска. Медиана возраста больных составила 66 (39–87) лет, проведено от 4 до 12 курсов терапии, суммарно — 363 курса. Общая эффективность терапии 1-й линии составила 80%. У 60% пациентов достигнута полная ремиссия. При прогрессировании или рефрактерной ММ эффективность бортезомиба в монорежиме и в сочетании с глюкокортикоидами составила 75,7%. Бортезомиб был достаточно эффективен при повторном назначении у пациентов, ранее получавших его и другие компоненты комбинированного режима (общий ответ — 46,2%). Побочные эффекты бортезомиба были предсказуемыми и управляемыми, наиболее значимыми из них являются гастроинтестинальные, гематологические, астения и периферическая нейропатия. Таким образом, бортезомиб — высокоэффективный препарат, играющий важную роль в терапии ММ в качестве 1-й и последующих линий и способствующий достоверному увеличению общей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: бортезомиб, комбинированные режимы, множественная миелома, ингибитор протеасом

RESULTS OF MULTIPLE MYELOMA TREATMENT WITH BORTEZOMIB

T.I. Pospelova¹, N.V. Skvortzova¹, I.N. Nechunaeva²

¹State Medical University, Novosibirsk; ²Hematological Center, Novosibirsk

Bortezomib efficacy in I, II and subsequent therapy lines was studied at 51 multiple myeloma (MM) patients in Novosibirsk Hematological Center. The median of age was 66 years (39–87); patients have received from 4 to 12 therapy courses, totally — 363 courses. Total efficacy of the I line therapy was 80%. Complete remission has been achieved in 60% of patients. Efficacy of Bortezomib monotherapy and in combination with glucocorticoids in case of progression and refractory MM was 75,7%. Bortezomib was effective even at repeated administration to patients had received it or other components of combined regimes earlier (total response — 46,2%). Bortezomib side effects were predicted and managed; most significant of them are gastrointestinal, hematologic, asthenia and peripheral neuropathia. Thus, bortezomib is highly effective drug, important in MM therapy as I and subsequent therapy line and result in significantly increase of overall survival.

Key words: bortezomib, combined regimes, multiple myeloma, proteasome inhibitor

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (парапротеин) или свободные моноклональные цепи Ig. ММ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных гематологических процессов после неходжкинских лимфом и, несмотря на современные методы терапии, остается неизлечимым заболеванием. Течение ММ отличается большим разнообразием, продолжительность жизни больных колеблется от нескольких недель до 20 лет и более [1]. Медиана выживаемости составляет 3 года при использовании стандартной химиотерапии (ХТ) и 4–5 лет — при высокодозной ХТ (ВХТ). У большинства пациентов после терапии 1-й линии развивается рецидив, и продолжительность их жизни не превышает 5 лет с момента постановки диагноза [1].

Ведущее место в терапии больных ММ в течение нескольких десятилетий принадлежало

традиционной ХТ. Однако нередко лечение оказывалось неэффективным, что было обусловлено в первую очередь развитием множественной лекарственной устойчивости, представляющей собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток одновременно к целому ряду цитостатических препаратов, различающихся по химическому строению и механизму действия. Смена программы ХТ и использование высокодозных режимов не всегда позволяли преодолеть приобретенную резистентность [2, 3]. До появления инновационных препаратов исход для пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами ММ был неблагоприятным, медиана выживаемости составляла не более 1 года [1].

Благодаря значительным успехам в фундаментальных исследованиях, посвященных биологии ММ, в последнее десятилетие появились новые эффективные лекарственные препараты, действующие целенаправленно на механизмы, регулирующие рост миеломных клеток, их апоптотическую гибель, состояние микроокружения костного мозга, что открыло новые возможности в ле-

чении данного заболевания [4–6]. Включение в схемы терапии ММ новых лекарственных препаратов, а также использование высокодозных режимов лечения (ВХТ) с последующим применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволило не только повысить общую выживаемость (ОВ) больных ММ, но и обеспечить достижение продолжительного полного ответа [7].

В последние годы в клиническую практику вошли 2 класса новых лекарственных препаратов: иммуномодулирующие агенты (талидомид и его аналоги), а также ингибитор внутриклеточных протеасом — бортезомиб, который с успехом используется не только в терапии 1-й линии, но и в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм ММ как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и другими цитостатическими препаратами (мелфалан, циклофосфамид, пегелированный липосомальный доксорубин).

Проведенные крупные многоцентровые исследования II (SUMMIT) и III (APEX) фазы подтвердили высокую клиническую эффективность бортезомиба при лечении больных рефрактерными/рецидивирующими формами ММ (общий ответ 35 и 43% соответственно) [8, 9]. Еще более эффективным оказалось применение бортезомиба в комбинированной терапии, в частности в сочетании с дексаметазоном (общий клинический ответ в этом случае составил >80%) [9]. Представляются перспективными появившиеся недавно результаты клинических исследований, посвященных эффективности сочетания бортезомиба с алкилирующими агентами. М.Н. Kropff и соавт. [10] доказали эффективность сочетания бортезомиба с дексаметазоном и циклофосфамидом в низкой дозе, применяемой перорально (общий ответ 82%, полный — CR — 16% больных). В исследовании R. Papat и соавт. [11] бортезомиб применяли в комбинации с внутривенным (в/в) введением малых доз мелфалана и дексаметазона (общая эффективность 78%). В целом исследования комбинаций бортезомиба с другими противоопухолевыми агентами продемонстрировали более высокую частоту ответов, чем при монотерапии, подтвердив роль бортезомиба как основного препарата в комбинированной терапии рецидивирующей/рефрактерной ММ.

ММ является заболеванием пожилых людей, для которых высокодозная терапия с последующей аутологичной ТГСК в большинстве случаев неприемлема. В связи с этим особое внимание привлекает комбинация бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) в качестве терапии 1-й линии у пожилых пациентов, не являющихся кандидатами на ТГСК. Основанием для введения в клиническую практику лечения по схеме VMP являются резуль-

таты крупного рандомизированного исследования VISTA. Значительное преимущество лечения по схеме VMP по сравнению с терапией МР выявлено по всем показателям эффективности, включая выживаемость, свободную от прогрессирования, ОВ, время до начала следующей ХТ, частоту полных ремиссий. Общая эффективность лечения по программе VMP составила 70%, полные ремиссии получены в 30% случаев. Медиана времени до прогрессирования при лечении по протоколу VMP составила 24 мес, а в группе пациентов, получавших МР — 16,6 мес [12]. На основании полученных результатов международных исследований с мая 2008 г. бортезомиб в составе комбинированной терапии одобрен в России к применению у пациентов с ММ в качестве терапии 1-й линий.

Материалы и методы

В Городском гематологическом центре Новосибирска в период с февраля 2006 г. по октябрь 2008 г. бортезомиб получил 51 пациент с ММ (21 мужчина и 30 женщин) в возрасте от 39 до 87 (медиана — 66) лет. У большинства больных была диагностирована IIIA стадия процесса, среди иммунологических вариантов заболевания преобладала миелома G (80%), миелома A выявлена у 20% пациентов. Каждому больному проведено от 4 до 12 курсов терапии, суммарно — 363 курса.

Десять (19,6%) больных ММ в возрасте старше 65 лет, которые не являлись кандидатами для проведения ВХТ с последующей ТГСК, получали программу VMP в качестве терапии 1-й линии (1-я группа): 1–4-й циклы включали бортезомиб (Велкейд) в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й дни и мелфалан — 9 мг/м² с преднизолоном — 60 мг/м² *per os* в 1–4-й дни цикла; 5–9-й циклы — бортезомиб — 1,3 мг/м² в 1, 8, 22, 29-й дни и МР в стандартных дозах в 1–4-й дни.

Для лечения рецидивов и рефрактерной ММ, в качестве терапии 2-й линии бортезомиб назначался 41 (80,4%) больному (2-я группа), которые до лечения бортезомибом получили в среднем 8 курсов ХТ (МР, VMP, М-2, VMCP–VBAP) и были резистентны к последней программе терапии. У 21 пациента препарат вводили в монорежиме в дозе 1,3 мг/м² в/в струйно в стандартные дни введения (1, 4, 8, 11-й) с последующим 10-дневным перерывом (в 12–21-й дни), а 20 больным была назначена комбинация VD: Велкейд в дозе 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни + дексаметазон — по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. На момент оценки полученных результатов пациенты получили от 4 до 10 циклов терапии.

Эффект терапии оценивали после 3 или 5 и 8 циклов терапии бортезомибом с использованием критериев Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) [13].

По методу Каплана – Майера рассчитывали ОВ, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Токсичность бортезомиба оценивали согласно критериям ВОЗ.

Результаты

При анализе результатов использования бортезомиба в качестве 1-й линии терапии (протокол VMP) общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов – у 8 из 10 (80%). При этом CR и почти полный ответ (nCR) отмечены у 6 человек, частичный ответ (PR) – у 2, у 2 (20%) больных наблюдалась стабилизация болезни (SD), что указывает на высокую эффективность применения данной комбинации в качестве индукционной терапии. Медиана времени до достижения CR составила 72 дня (табл. 1).

При использовании бортезомиба (Велкейда) в качестве терапии 2-й линии (Велкейд в монорежиме и Велкейд+дексаметазон) CR и nCR получены у 9 (21,9%) пациентов, PR – у 19 (46,3%), минимальный ответ (MR) – у 3 (7,3%). Таким образом, общая частота клинического ответа составила 75,7% (CR+nCR +PR+MR). У 10 (24,3%) пациентов эффекта от лечения не достигнуто (SD+прогрессирование – PD). Медиана времени до достижения общего ответа составила 88 дней (табл. 1).

Число циклов терапии до получения CR варьировало от 5 до 9, PR – от 3 до 8. Медиана длительности сохранения ответа составила 12 мес. За время наблюдения (от 3 до 32 мес) у 18 пациентов наступило прогрессирование заболевания, что указывает на необходимость решения вопроса о целесообразности проведения поддерживающей терапии бортезомибом.

Полученные результаты не противоречат данным литературы. Так, по результатам международного многоцентрового исследования, в которое бы-

ло включено более 600 больных с рецидивами и рефрактерной ММ, общая эффективность лечения бортезомибом составила 71% [14].

Широкое использование бортезомиба в качестве терапии 1-й и 2-й линии не должно служить препятствием для его повторного использования у пациентов с рецидивами, развившимися после предшествовавшей терапии Велкейдом. Доклинические исследования Т. Hideshima и соавт., N. Mitsiades и соавт. показали, что бортезомиб отдельно или в комбинации с другими препаратами может предотвратить резистентность к ХТ и сделать пациентов с ММ чувствительными к другим противоопухолевым препаратам [14–16]. Опыт, полученный при исследовании больных с рецидивами, продемонстрировал, что проведение повторной терапии бортезомибом оправдано и что комбинации на его основе продолжают показывать клиническую эффективность у пациентов, ранее получавших бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима [17–19].

В нашем исследовании повторная терапия бортезомибом проведена 13 пациентам с рецидивом или прогрессированием ММ, развившимся после предшествовавшего ответа на бортезомиб. Ранее больные получили ≥ 4 курсов бортезомиба в монорежиме и имели > 60 дней перерыва после окончания последнего цикла терапии.

Бортезомиб назначался в дозе 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом в комбинации с дексаметазоном – по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. Проведено от 5 до 8 циклов терапии, в среднем – 6.

Общий ответ на терапию получен у 6 (46,2%) пациентов, из них у 1 больного достигнут nCR, у 2 – PR, у 3 – MR. Продолжительность ответа на день подсчета результатов варьировала от 3 до 6,5 мес. Медиана времени до достижения общего ответа составила 92 дня (табл. 1).

Эти результаты свидетельствуют о том, что бортезомиб может оставаться важным компонен-

Таблица 1. Эффективность терапии бортезомибом у пациентов с ММ

Вид ответа	1-я линия бортезомиб + МР (n=10)		Терапия 2-я линия бортезомиб (моно)/или + дексаметазон (n=41) Частота		повторное лечение бортезомибом (n=13)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CR + nCR	5+1(nCR)	60	9	21,9	1 (nCR)	7,7
PR	2	20	19	46,3	2	15,4
MR	0		3	7,3	3	23,1
nCR+PR+MR	8	80	31	75,7	6	46,2
SD+PD	2	20	10	24,3	7	53,8
Медиана до достижения ответа, дни	72		88		92	

Таблица 2. Частота развития основных побочных эффектов на фоне терапии бортезомибом

Нежелательное явление	1-я группа бортезомиб + МР		2-я группа бортезомиб (моно)/ или + Дексаметазон	
	степень I–II (n=10)	степень III–IV (n=10)	степень I–II (n=41)	степень III–IV (n=41)
Запор	70	—	35	—
Отсутствие аппетита и снижение массы тела	50	—	40	—
Астения	50	10	45	2,4
Тошнота	40	—	20	—
Диарея	40	—	35	—
Периферическая нейропатия	30	10	50,4	5 (2,3)
Инфекции	40	—	32	2,4
Рвота	30	—	20	—
Анемия	20	10	17	—
Тромбоцитопения	20	30	24,4	7,3
Нейтропения	30	—	17	—
Лихорадка	20	—	25	—
Кожные изменения (зуд, сыпь)	10	—	12	—

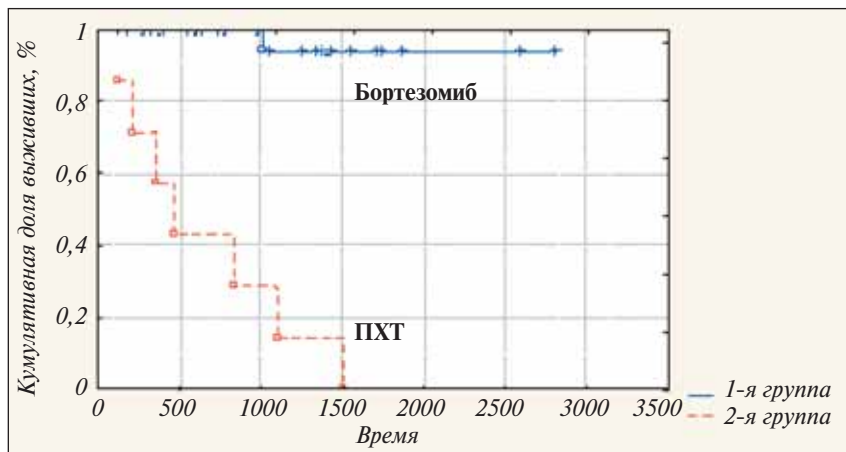
том терапии при повторном назначении у пациентов с прогрессированием заболевания.

Применение бортезомиба в нашем исследовании сопровождалось развитием предсказуемых и устранимых побочных эффектов. Из проявлений негематологической токсичности наиболее часто отмечалась периферическая нейропатия — у 40% пациентов 1-й группы и 57,7% — 2-й группы (табл. 2). Появление признаков периферической нейропатии наблюдалось преимущественно после проведения 3–5 циклов терапии. Чаще диагностировалась нейропатия I–II степени (у 30 и 50,4% больных соответственно), частота нейропатии III степени составила 10 и 5%. Нейропатия IV степени, требовавшая отмены введения препарата, имела место только у 1 пациента 2-й группы и составила 2,3%. В случае развития нейропатии I–II степени осуществлялась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 или 0,75 мг/м²). При возникновении нейропатии III степени терапию бортезомибом временно прекращали и в последующем редуцировали дозу вводимого препарата либо увеличивали интервал между его введениями. Развитие большого числа нейротоксических осложнений связано со свойством бортезомиба вызывать дегенеративные изменения в нервной системе, доказанные в эксперименте. В свою очередь, достаточно серьезной предпосылкой для высокой чувствительности периферических нервов при ММ к нейротоксическим свойствам бортезомиба служат проявления самого заболевания, характеризующиеся компрессией нервных ко-

решков спинного мозга опухолевым инфильтратом, опухолевой инфильтрацией периферических нервов и внутриспинальным опухолевым ростом с поражением нитей «конского хвоста», что вызывает демиелинизацию нервов [20, 21].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев периферическая нейропатия была обратима в течение 3–4 мес после назначения пациентам комплекса витаминов группы В (Нейромультивит, Мильгамма), тиоктовой кислоты (Тиогамма, Тиоктацид), ноотропных препаратов (луцетам), антиконвульсантов при нейропатических болях (тебантин, прегабалин).

Среди неблагоприятных побочных явлений, возникающих с частотой >30%, также наблюдалась астения, в виде немотивированной слабости и повышенной утомляемости, у 60% пациентов в группе VMP и у 47,4% — в группе, где бортезомиб применялся в качестве терапии 2-й линии. Несмотря на развитие астении, большинству пациентов терапия могла быть продолжена. Гастроинтестинальная токсичность (отсутствие аппетита и снижение массы тела) отмечена у 50 и 40% пациентов, тошнота и диарея у — 20 и 40%, рвота — у 30 и 20%, запоры были у 70 и 35% больных соответственно. Данные желудочно-кишечные осложнения были, как правило, от слабых до умеренных и поддавались лечению обычными методами. Только 1 пациентке из-за развития желудочно-кишечных проявлений пришлось прекратить терапию бортезомибом (табл. 2).



ОВ больных ММ в зависимости от проводимой терапии ($p < 0,0001$)

Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты, реактивация *herpes zoster*, инфекции верхних дыхательных путей — у 40% пациентов группы VMР и у 34,4% — 2-й группы (табл. 2). В дальнейшем частоту возникновений *herpes zoster* удалось снизить благодаря профилактическому назначению ацикловира в терапевтической дозе в течение всего цикла введения бортезомиба.

Необходимо отметить, что тяжесть негематологических побочных эффектов в основном соответствовала I–II степени токсичности и не требовала отмены или снижения дозы вводимого препарата. Из других неблагоприятных побочных эффектов следует выделить лихорадку у 20% пациентов 1-й и 25% — 2-й группы. Лихорадочная реакция (повышение температуры тела до 38–39°C) на введение бортезомиба чаще всего была преходящей, развивалась в течение I и II циклов терапии, легко купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и не являлась основанием для прекращения терапии (табл. 2).

Достаточно редко (с частотой 10 и 12% соответственно) регистрировались изменения со стороны кожи в виде развития эритематозных и уртикарных элементов на коже туловища и лица. Эти симптомы также легко купировались приемом десенсибилизирующих препаратов и не являлись причиной изменения режима терапии (табл. 2).

Применение бортезомиба в некоторых случаях сопровождалось развитием преходящей обратимой миелосупрессии. Наиболее часто гематологическая токсичность проявлялась снижением уровня тромбоцитов (II–III степени токсичности) и наблюдалась у 50% пациентов, получавших VMР, по сравнению с 31,7% во 2-й группе. Механизм развития тромбоцитопении при использовании бортезомиба до конца не ясен. В нашем исследовании тромбоцитопения у большинства пациентов была преходящей, возникала к концу цикла лечения и купировалась в межкурсовой период, не требуя трансфузионной поддержки.

Развитие анемии и нейтропении наблюдалось значительно реже и в основном у предлеченных пациентов, получивших как минимум 3–4 курса предшествовавшей ХТ на фоне проведения 4–6 циклов бортезомиба и не ответивших на него. Анемия (II–III степень) была выявлена у 30% больных в группе VMР и у 17% — 2-й группы I–II степени, нейтропения (I–II степень) — у 30 и 17% пациентов соответственно (табл. 2). У больных, достигших полной или частичной ремиссии, уровень гемоглобина, напротив, повышался, что со-

проводилось параллельным снижением потребности в гемотрансфузиях.

Для сравнения эффективности терапии бортезомибом и стандартных курсов ХТ проведена оценка ОВ больных ММ с использованием метода Каплана — Майера.

Ретроспективно проанализировано 100 амбулаторных карт пациентов с ММ, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска в период с 2003 по 2008 г. В зависимости от получаемой терапии больные ММ были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=48$) получали стандартные курсы ХТ (МР, VMР, М-2, VMСР–VВАР), в то время как у больных 2-й группы ($n=51$) в терапии использовался ингибитор внутриклеточных протеасом — бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² в/в струйно в стандартные (1, 4, 8, 11-й) дни введения как в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии с дексаметазоном или курсом МР. В результате исследования расчетная медиана ОВ в группе пациентов, получавших стандартную полихимиотерапию (ПХТ), составила 2,1 года, 3-летняя ОВ — 15%. В группе больных, которым проводилась таргетная терапия, включавшая бортезомиб, расчетная медиана выживаемости не достигнута, а ОВ составила 8,7 года у 90% пациентов (см. рисунок).

Выводы

1. Применение бортезомиба на этапе индукции ремиссии в качестве терапии 1-й линии у больных ММ способствует повышению частоты достижения полного и хорошего частичного ответа (общий ответ CR+nCR+PR = 80%), что, возможно, позволит улучшить показатели долгосрочной выживаемости больных.

2. Использование бортезомиба в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами при прогрессировании или рефрактерной ММ является эффективным методом лечения. Общая эффективность (nCR+PR+MR) составляет 75,7%.

3. Повторное назначение бортезомиба пациентам с прогрессированием заболевания, ранее получавшим бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима, позволяет достичь общего ответа в 46,2% случаев.

4. Токсические реакции, возникающие на введение препарата, являются предсказуемыми и управляемыми.

Заключение

Анализ полученных данных указывает на то, что бортезомиб, обладая управляемым и предсказуемым токсическим профилем, является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии ММ в качестве 1-й и последующих линий, что приводит к достоверному увеличению ОВ пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Richardson P., Mitsiades C., Schlossman R. et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology, Education Program Book*, 2007. p. 317—23.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007.
3. Sonneveld P. Multidrug resistance in haematological malignancies. *J Intern Med* 2000;247:521—34.
4. Montagu C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today* 2005;41:299—315.
5. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301—10.
6. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377—80.
7. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516—20.
8. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609—17.
9. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexametason for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487—98.
10. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Bortezomib in combination with dexametason for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res* 2005;29:587—90.
11. Popat R., Oakervee H., Williams C. et al. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan and dexametason for patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:Abstr 918.
12. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906—17.
13. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115—23.
14. Ma M.H., Yang H.H., Parker K. et al. The proteasome inhibitor pS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003;9:1136—44.
15. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D. et al. The proteasome inhibitor pS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61:3071—6.
16. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor pS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: Therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377—80.
17. Orlowski R.Z., Voorhees P.M., Garcia R.A. et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005;105:3058—65.
18. Berenson J.R., Yang H.H., Sadler K. et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:937—44.
19. Leoni F., Casini C., Breschi C. et al. Low dose bortezomib, dexamethasone, thalidomide plus liposomal doxorubicin in relapsed and refractory myeloma. *Haematologica* 2006;91:281.
20. Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib. Summit and Crest study group. *Hematol J* 2004;5:129.
21. Mateos M.V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560—5.